

© ГОРОДЕЦКАЯ И.В., 2012

МЕХАНИЗМЫ ПОВЫШЕНИЯ ЙОДСОДЕРЖАЩИМИ ТИРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ВЫНОСЛИВОСТИ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА РАЗЛИЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ГОРОДЕЦКАЯ И.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра нормальной физиологии

Резюме. Цель работы - обобщение результатов исследований по изучению влияния тиреоидного статуса организма на физическую выносливость животных в условиях стресса различного происхождения и выявление его механизмов. Установлено, что механизмами повышения йодсодержащими гормонами щитовидной железы физической выносливости животных при стрессе являются: активирующее влияние на синтез белков теплового шока и сократительную функцию сердца, антиоксидантное действие, повышение субстратного и энергетического обеспечения контрактильного акта скелетных мышц, регуляция внутриклеточной концентрации ионов кальция и уровня возбудимости их клеток.

Ключевые слова: тиреоидные гормоны, физическая выносливость, стресс.

Abstract. The purpose of this work is generalization of the results of researches aimed at studying the organism's thyroid status influence on physical endurance of animals in the conditions of various origin stress and determination of its mechanisms. It has been established that mechanisms of increase of animals physical endurance with iodine-containing thyroid hormones under stress are: activating influence on heat shock proteins synthesis and heart contractile function, antioxidant action, increase of substrate and energetic providing of contractile act of skeletal muscles, regulation of endocellular concentration of calcium ions and the level of their cells excitability.

Благодаря непрекращающимся интенсивным исследованиям, классическая концепция стресса в последнее время претерпела существенные изменения, одним из которых является акцент на то, что проявления стресса значительно

шире, чем предложенная Селье «триада» - увеличение надпочечников, тимолимфатическая инволюция, язвы желудочно-кишечного тракта. Доказано, что при стрессе изменяется деятельность всех систем организма, секреция не только кортикостероидов и катехоламинов, но и других гормонов. Т.е. в настоящее время стресс рассматривается как мультиорганный, разветвленная системная реакция организма [1].

Однако не все органы, вовлеченные в стрессорную реакцию, одинаково из-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, кафедра нормальной физиологии. Тел.: 8 (0212) 37-07-54, 24-08-92 – Городецкая И.В.

учены. Важным компонентом реакции организма на воздействие экстремальных раздражителей является изменение тонуса скелетной мускулатуры, формирующее, в соответствии с представлениями И.П. Павлова и Л.А. Орбели, готовность к двигательному акту.

Имеются указания на то, что состояние скелетных мышц зависит от тиреоидного статуса организма [2] и что характер воздействия йодтиронинов сходен с тренировкой к физической нагрузке [3]. Это дало основание полагать, что йодсодержащие тиреоидные гормоны (ЙТГ) могут улучшать функцию скелетных мышц при стрессе и таким образом повышать устойчивость к физической нагрузке.

Цель работы – обобщить результаты собственных исследований по изучению влияния тиреоидного статуса организма на физическую выносливость животных в условиях стресса различного происхождения и выявить его механизмы.

Влияние изменения уровня ЙТГ в организме на физическую выносливость животных при стрессовых воздействиях различной природы и сложности

Устойчивость крыс к физической нагрузке оценивалась по изменению времени плавания в воде комнатной температуры с прикрепленным к основанию хвоста грузом, масса которого составляла 5% от массы тела.

1. Введение тироксина в дозах от 1,5 до 3,0 мкг на кг массы в течение 28 дней, условно названных малыми (не изменяющих сывороточный уровень трийодтиронина, тироксина (общий и свободных фракций), частоту сердечных сокращений, прирост массы тела животных), *per se* повышало физическую выносливость крыс и существенно ограничивало ее снижение при следующих стрессовых воздействиях:

– **острых:**

– иммобилизационном (жесткая фиксация животных в положении на спине за 4 конечности без ограничения подвижности головы в течение 3 часов),

– холодом ($t\ 4 - 6^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов),

– тепловом - «мягком» ($t\ 40 - 42^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов) и «жестком» ($t\ 56^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут).

– **хронических:**

– иммобилизация по 3 часа ежедневно в течение 5 дней,

– скученное содержание крыс по 18 особей в клетках размером $20 \times 30 \times 40$ см в течение 3 месяцев – краудинг стресс,

– **комбинированных:**

– иммобилизационно-холодом (воздействие $t\ 4 - 6^{\circ}\text{C}$ на иммобилизованных животных в течение 3 часов),

– иммобилизационно-тепловых (воздействие на иммобилизованных крыс $t\ 40 - 42^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов или $t\ 56^{\circ}\text{C}$ в течение 40 минут).

2. Экспериментальный гипотиреоз (введение мерказолила в дозе 1,2 мг на 100 г массы тела в течение 14 дней) сам по себе уменьшал время плавания животных и определял его большее снижение по сравнению с таковым у эутиреоидных крыс при:

– остром иммобилизационном стрессе,
– хроническом иммобилизационном стрессе,

– краудинг стрессе.

Следовательно, физическая выносливость животных при стрессе различной природы, сложности и продолжительности прямо зависит от содержания ЙТГ в организме.

Механизмы повышения ЙТГ физической выносливости животных при стрессе

1. Активирующее влияние тироксина на экспрессию белков теплового шока, зарегистрированное нами в миокарде и печени [4], и, возможно, реализующееся в поперечно-полосатых мышцах, поскольку накопление шаперонов при физической тренировке увеличивает устойчивость скелетных мышц к стрессу [5].

2. Стимуляция сократительной функции сердца с учетом доказанного значения гемодинамического механизма в сниже-

нии физической выносливости [6] – введение тироксина в малых дозах ограничивает вызываемые действием различных стрессоров снижение силовых и скоростных параметров сократительной активности миокарда в условиях относительного физиологического покоя и максимальной изометрической нагрузки, а также сужение функциональных (ино- и хронотропных) резервов сердца.

3. Поддержание свободнорадикального гомеостаза организма – предупреждение тироксином чрезмерной активации перекисного окисления липидов за счет стимуляции активности супероксиддисмутазы, каталазы и суммарной антиоксидантной активности, показанное нами в миокарде и в крови животных. Данный механизм имеет значение в связи с тем, что физическая нагрузка в результате повышения скорости метаболизма в скелетных мышцах приводит к стимуляции образования оксидантов, которые оказывают негативное влияние на их контрактильные свойства [7], поскольку вызывают повреждение клеточных биомолекул, приводящее к механической дисфункции.

Поэтому физическая тренировка сопровождается компенсаторным ростом активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и содержания глутатиона (важнейшего неферментативного антиоксиданта) в скелетных мышцах [8]. Вместе с тем, показано, что тироксин повышает активность ферментов антиоксидантной защиты в поперечно-полосатых мышцах [9]. Это способствует защите миоцитов и предупреждает генерализованное повреждение клеток при увеличении сократительной активности во время плавания животных. Гипотиреоз, напротив, вызывает оксидативное повреждение липидов в скелетных мышцах, особенно в мембранах митохондрий [10].

4. Нормализация обмена веществ. Введение тироксина в малых дозах существенно ограничивает вызываемые действием различных стрессоров изменения метаболической (концентрация общего

белка, глюкозы, липидов) картины крови. Это способствует субстратному обеспечению сократительного акта. Для реализации данного механизма имеют значение и показанные другими исследователями регуляция активности гликогенфосфоорилазы в скелетных мышцах [11], увеличение расхода и окисления глюкозы [12], потребления кислорода за счет стимуляции такого энергопотребляющего клеточного процесса, как работа Na^+ - K^+ -насоса, индукции липолиза в скелетных мышцах. Поскольку последний эффект исчезал после устранения нервных влияний, можно заключить, что он является результатом потенциации влияния катехоламинов на липолиз [13]. Трийодтиронин повышает концентрацию белка – переносчика глюкозы GLUT-4 в изолированных скелетных мышцах крыс, ускоряет транспорт глюкозы в них (базальный и стимулированный инсулином) [14]. Актуальность этому механизму стимуляции йодтиронирами работоспособности скелетных мышц придает тот факт, что стресс, в частности иммобилизационный, вызывает значительное снижение связывания инсулина и связывающей способности инсулиновых рецепторов в них, сохраняющееся и через 24 часа [15]. Взаимодействие ЙТГ с инсулином в скелетных мышцах реализуется на пострецепторном уровне и приводит к ингибированию действия инсулина на синтез гликогена и стимуляции оксидативной утилизации глюкозы [16]. Трийодтиронин повышает чувствительность скорости гликолиза к инсулину в камбаловидной мышце крыс [17]. Гипотиреоз, напротив, уменьшает инсулин-стимулированную скорость утилизации глюкозы вследствие снижения интенсивности гликолиза. Полагают, что в изменениях процессов утилизации глюкозы, наблюдаемых в мышцах при нарушениях тиреоидного статуса, принимают участие простагландины [18]. Имеет значение и нарушение связи β -адренорецептор-G-белок-аденилатциклаза, что указывает на то, что существует комплексное взаимодействие между инсулином, катехоламинами и ЙТГ в регуляции метаболизма

глюкозы в скелетных мышцах [19]. ЙТГ влияют на обмен углеводов в мышцах и через изменение экспрессии генов, участвующих в этом процессе: трийодтиронин регулирует мРНК транспортеров монокарбоксилатов, что приводит к возрастанию их синтеза и скорости транспорта лактата через мембраны везикул сарколеммы [20]. Субстратному обеспечению контрактильного акта способствует и интенсифицирующее влияние ЙТГ на кровоток в скелетных мышцах, что улучшает доставку субстратов и удаление метаболитов при физической нагрузке [21]. Кроме того, под влиянием более высокого уровня глюкозы в крови у стрессированных на фоне тироксина животных по сравнению со стрессированными гипотиреоидными, как это имело место в наших опытах, в скелетных мышцах возникает активация глюкозоаденинового цикла, обеспечивающего образование глюкозы из аминокислот непосредственно в мышцах [22].

В повышении ЙТГ устойчивости животных к физической нагрузке играют роль и другие механизмы:

- Накопление в миоцитах структур, выполняющих сократительную функцию [23], влияние на распределение изоформ тяжелой цепи миозина, сочетающееся с пропорциональным изменением активности кальций-магний-зависимой АТФ-азы [24] и стимуляция АТФ-азной активности миозина, обусловленная возрастанием фосфорилирования его легкой цепи 2 (MLC2) [25], уменьшение количества медленных волокон типа I и увеличение быстрых волокон типа II в скелетных мышцах [26].

- Повышение количества и размера митохондрий в скелетных мышцах крыс за счет увеличения не только роста, но и новообразования этих органелл [27], что создает условия для оптимизации энергетического обеспечения сократительного акта.

- Регуляция клеточной концентрации кальция [28], поскольку при стрессе повреждается связанная с мембраной система транспорта этого иона в скелетных

мышцах [29], повышение Ca^{2+} -АТФ-азной активности саркоплазматического ретикулума в связи с тем, что трийодтиронин регулирует транскрипцию двух генов, кодирующих быструю и медленную изоформы этого фермента [30]. Быстрая изоформа Ca^{2+} -АТФ-азы (SERCA1) в мышцах экспрессируется на более высоком уровне, чем медленная (SERCA2a). Стимуляция транскрипции гена, кодирующего SERCA1, трийодтиронином опосредована двумя элементами ответа на тиреоидные гормоны, локализованными в промоторе этого гена. Внутриклеточная концентрация кальция может модулировать эффект трийодтиронина. Повышение активности Ca^{2+} -АТФ-азы в саркоплазматическом ретикулуме, наблюдаемое при возрастании уровня трийодтиронина, происходит в результате индукции экспрессии SERCA1 и снижения экспрессии SERCA2a в медленных мышечных волокнах. Трийодтиронин-зависимое повышение экспрессии SERCA1 и связанное с ним увеличение активности Ca^{2+} -АТФ-азы увеличивает общую скорость метаболизма в организме вследствие повышения уровня сократительной активности медленных волокон [31].

- Стимулирующее воздействие на содержание белков Na^+ - K^+ -насоса - центрального звена в регуляции распределения этих ионов между клеткой и межклеточной жидкостью, что поддерживает определенный уровень возбудимости мышц во время физической нагрузки [32].

Заключение

Таким образом, близкие к физиологическим дозы тироксина увеличивают физическую выносливость животных и обеспечивают ее высокий уровень в условиях стресса различного происхождения и сложности за счет: 1) активирующего влияния на синтез белков теплового шока; 2) стимуляции сократительной функции сердца; 3) антиоксидантного действия; 4) повышения субстратного и энергетического обеспечения контрактильного акта

скелетных мышц; 5) регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция и уровня возбудимости их клеток.

Литература

1. Судаков, К.В. Новые акценты классической концепции стресса / К.В. Судаков // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1997.- Т. 123, № 2. - С. 124 - 130.
2. Shomon, M. Muscle and joint pain with thyroid disease. Information on a common symptom [Электронный ресурс]. - Режим доступа <http://www.thyroid-info.com/articles/muscle-joint-pain.htm>. - Дата доступа 03.10.2012.
3. Pakarinen, A. Serum thyroid hormones, thyrotropin and thyroxine binding globulin in elite athletes during very intense strength training of one week / A. Pakarinen, K. Hakkinen, M. Alen // J. Sports. Med. Phys. Fitness. - 1991. - Vol. 31, N 2. - P. 142 - 146.
4. Влияние тиреоидных гормонов на стресс-индуцированное и адаптационное накопление белков теплового шока в миокарде и печени / И.В. Городецкая [и др.] // Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы: Тез. докл. II Российского конгр. по патофизиологии.- Москва, 2000.- С. 210.
5. Samelman, T.R. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer rats after endurance training / T.R. Samelman // Exp. Physiol.- 2000.- Vol. 85, N 1.- P. 92 - 102.
6. Гемодинамические механизмы снижения физической выносливости при гипотиреозе и тиреотоксикозе / Е.И. Соколов [и др.] // Кардиология. - 1988. - № 8. - С. 63 - 67.
7. Clanton, T.L. Oxidants and skeletal muscle function: physiologic and pathophysiologic implications / T.L. Clanton, L. Zuo, P. Klawitter // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. - 1999. - Vol. 222, N 3. - P. 253 - 262.
8. Powers, S.K. Exercise training-induced alterations in skeletal muscle antioxidant capacity: a brief review / S.K. Powers, L.L. Ji, C. Leeuwenburgh // Med. Sci. Sports. Exerc. - 1999. - Vol. 31, N 7. - P. 987 - 997.
9. Brazaluk, A.Z. Possible mechanism of metabolic disturbance in gastrocnemius muscle after denervation / A.Z. Brazaluk // Ukr. Biokhim. Zh.- 1997.- Vol. 69, N 3.- P. 91 - 103.
10. Influence of hyper and hypothyroidism on lipid peroxidation, unsaturation of phospholipids, glutathione system and oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mice skeletal muscle / R. Gredilla [et al.] // Mol. Cel. Biochem. - 2001. - Vol. 221, N 1 - 2. - P. 41 - 48.
11. Phosphorylase A formation in protein-glycogen particles isolated from fast-twitch muscle of euthyroid and hypothyroid rats / W.J. Leijendekker [et al.] // Arch. Biochem. Biophys. - 1989. - Vol. 274, Iss. 1. - P. 120 - 129.
12. Effect of thyroid hormones on oxidative and nonoxidative glucose metabolism in humans / M. Manfred [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1988. - Vol. 255, N 2, Pt. 1. - P. 146 - 152.
13. Hardeveld, C. Influence of experimental hyperthyroidism on skeletal muscle metabolism in the rat / C. Hardeveld, A.A. Kassenaar // Acta Endocrinologica. - 1977. - Vol. 85, N 1. - P. 71 - 83.
14. Weinstein, S.P. Multiple mechanisms of regulation of glucose transport by thyroid hormone in skeletal muscle / S.P. Weinstein, E. O'Boyle, R.S. Haber // Mount. Sinai J. Med. - 1993. - Vol. 60, N 5. - P. 423 - 424.
15. Changes of insulin binding in rat tissues after exposure to stress / L. Macho [et al.] // Physiol. Res. - 1999. - Vol. 48, N 1. - P. 51 - 58.
16. Sensitivity of the soleus muscle to insulin in resting and exercising rats with experimental hypo- and hyperthyroidism / A. Dubaniewicz [et al.] // Biochem. J. - 1989. - Vol. 263, N 1. - P. 243 - 247.
17. Effects of hyperthyroidism on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat / G.D. Dimitriadis [et al.] // Biochem. J. - 1988. - Vol. 253, N 1. - P. 87 - 92.
18. The effects of insulin on transport and metabolism of glucose in skeletal muscle from hyperthyroid and hypothyroid rats / G.D. Dimitriadis [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. - 1997. - Vol. 27, N 6. - P. 475 - 483.
19. Beta-adrenoceptor-agonist and insulin actions on glucose metabolism in rat skeletal muscle in different thyroid states / Dimitriadis G.D. [et al.] // Biochem J. - 1991. - Vol. 278, Pt. 2. - P. 587 - 593.
20. T3 increases transport and the expression of MCT4, but not MCT1, in rat skeletal muscle / Y. Wang [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2003. - Vol. 285, N 3. - P. E622 - E628.
21. Muscle blood flow during exercise in sedentary and trained hypothyroid rats / R.M. Allister [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1995. - Vol. 269, N 6, Pt 2. - P. 1949 - 1954.
22. Букаев, Ю.Н. Влияние психоэмоционального стресса на функцию почек / Ю.Н. Букаев, В.Б. Румянцев, Р.Н. Куренков // Урол. и нефрол.- 1991.- № 1.- С. 3 - 5.
23. Takahiro, N. Influence of androgens and/or thyroid hormones on house chicken skeletal muscles growth and weight / N. Takahiro, N. Kihachiro // Proc. Fac. Agr. Kyuslu Tokai Univ. - 1989. - N 8. - P. 47 - 53.
24. Thyroid hormone regulation of MHC isoform composition and myofibrillar ATPase activity in rat skeletal muscles / M. Canepari [et al.] // Arch. Physiol. Biochem. - 1998. -Vol. 106, N 4. - P. 308

- 315.
25. Katoch, S.S. Changes in myosin ATPase activity in skeletal muscles of rat during cold stress / S.S. Katoch, A. Soni // Indian. J. Biochem. Biophys. - 1999. - Vol. 36, N 3. - P. 204 - 206.
26. Акьябеков, К.М. Аденогипофиз и щитовидная железа при физической нагрузке в условиях высокогорной гипоксии / К.М. Акьябеков, Ж. Соорбеков. - Кирг. гос. мед. ин-т, 1988. - С. 64 - 68.
27. The relationship between the structure and activity of rat skeletal muscle mitochondria after thyroidectomy and thyroid hormone treatment / I. Justaffson [et al.] // J. Cell. Biol. - 1965. - Vol. 6. - P. 555 - 578.
28. Thyroid hormone effects on intracellular calcium and inotropic responses of rat ventricular myocardium / O.H. Bing [et al.] // Amer. J. Physiol. - 1994. - Vol. 267, N 3, Pt 2. - P. H1112 - H1121.
29. Сазонтова, Т.Г. Тканеспецифичность протекторного действия цитоплазматических факторов на мембранно-связанную систему транспорта Ca^{2+} в саркоплазматическом ретикулеуме сердца и скелетных мышц / Т.Г. Сазонтова, А.А. Мацкевич // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2000. - № 2. - С. 3 - 6.
30. Mechanism of thyroid-hormone regulated expression of the SERCA genes in skeletal muscle: implications for thermogenesis / W.S. Simonides [et al.] // Biosci. Rep. - 2001. - Vol. 21, N 2. - P. 139 - 154.
31. Simonides, W.S. Thyroid hormone as a determinant of metabolic and contractile phenotype of skeletal muscle / W.S. Simonides, C. Hardeveld // Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. - 2008. - Vol. 18, N 2. - P. 205 - 216.
32. Clausen, T. $\text{Na}^{+}\text{K}^{+}$ -pump regulation and skeletal muscle contractility / T. Clausen // Physiol. Rev. - 2003. - Vol. 83, N 4. - P. 1269 - 1324.

Поступила 14.10.2012 г.
Принята в печать 03.12.2012 г.

